

INTRAGASTRALE AZIDITÄTSMESSUNG

vorgelegt von

DELIA BRUNE

1972

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität

Direktor: Professor Dr. H.P. Wolff

INTRAGASTRALE AZIDITÄTSMESSUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

DELIA BRUNE

MAINZ 1972

Dekan: Professor Dr. A. Mayet
Referent: Privatdozent Dr. K. Ewe
Korreferent: Professor Dr. H.P. Wolff
Tag der mündlichen
Prüfung: 14.7.1972



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung

Grundlagen - Geschichte - Problemstellung	1
1. Physiologie der Säurebildung	1
2. Entwicklung der Aziditätsmessung	1
3. Säuresekretion bei verschiedenen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes Indikationsbereiche verschiedener Meßmethoden	3

II. Intra gastrale Aziditätsmessung

1. Material und Methode	5
1.1. Heidelberger Kapsel	5
1.1.1. Technische Daten	5
1.1.2. Untersuchungsablauf	5
1.1.3. Vergleich: Maximaler Histamintest - Heidelberger Kapsel	6
1.1.4. Vergleich: Glaselektrode - Heidelberger Kapsel	6
1.1.5. Vergleich: Histologie - Nüchtern-pH	7
1.2. Desmoidprobe	7
1.2.1. Wirkungsmechanismus	7
1.2.2. Untersuchungsablauf	7
1.2.3. Vergleich: Desmoidpille - pH (Heidelberger Kapsel)	8
1.2.4. In vitro-Versuche im Duodenalsaft	8
1.3. Kongorot-Fadentest	8
2. Ergebnisse	9
2.1. Vergleich: Maximaler Histamintest - Heidelberger Kapsel	9
2.1.1. PAO - ATZ	9
2.1.2. Vergleich der Nüchtern-pH-Werte	14
2.2. Vergleich: Glaselektrode - Heidelberger Kapsel	14
2.3. Vergleich: Histologie - Nüchtern-pH	14
2.4. Desmoidprobe	17
2.4.1. In vivo-Untersuchungen	17
2.4.2. Desmoidpille im Duodenalsaft (in vitro)	18
2.5. Farbfadentest	19
3. Diskussion	20
3.1. Heidelberger Kapsel - maximaler Histamintest	20
3.1.1. ATZ - PAO	20
3.1.2. Vergleich der Nüchtern-pH-Werte	21
3.2. In vitro-Versuche: Heidelberger Kapsel - Glaselektrode	22
3.3. Nüchtern-pH bei verschiedenen Schleimhautbefunden	24
3.4. Desmoidprobe	24
3.5. Kongorotfadentest	26

III. Zusammenfassung

Prinzipien und Anwendungsbereiche intra gastraler Aziditätsbestimmungen ..	27
--	----

Literaturverzeichnis	28
----------------------------	----

I. EINLEITUNG

GRUNDLAGEN - GESCHICHTE - PROBLEMSTELLUNG

1. PHYSIOLOGIE DER SÄUREBILDUNG

Erst Anfang des neunzehnten Jahrhunderts wurde Salzsäure von Prout (1824) im Magensaft eines Versuchstieres gefunden (54). Einige Jahre später gelang Th. Schwann die Isolierung des proteolytischen Enzyms Pepsin (1835) (61). Der intrinsic factor als ein weiterer Bestandteil des Magensaftes wurde von Castle u.a. 1930 beschrieben (10).

Die Salzsäure stellt einerseits ein optimales pH-Milieu für die Aktivität des Pepsins her, andererseits hat sie desinfizierende Wirkung.

Ihre Produktion vollzieht sich in den Parietalzellen in gleichbleibender Konzentration von 165 mval/l, die etwa einem pH von 0,87 entspricht (6). Die sofortige Vermischung mit anderen, im wesentlichen alkalischen Bestandteilen des Magensaftes wie Schleim, Natrium und Kalium führt aber sogleich zu einer Konzentrationsminderung der Salzsäure. Die Regulierung der Säurebildung erfolgt sowohl neural als auch humoral. Tagesschwankungen der Produktion (59, 58, 62), psychische Einflüsse (65), geschlechtsspezifische Unterschiede und eine allgemeine Abnahme der Sekretion im Alter (46) sind bekannt.

Cox fand im gesunden Magen des Mannes im Mittel 1,09 Milliarden und bei der Frau $0,82 \times 10^9$ Parietalzellen. 10^9 Parietalzellen produzieren 22 mÄq H^+ -Ionen pro Stunde nach maximaler Stimulation (12). Bei Duodenalulcusträgern fand er eine erhöhte, bei Patienten mit Magenulcus eine verminderte Anzahl. Card und Marks korrelierten Säurebildung nach maximaler Stimulation und Zahl der Belegzellen (8).

2. Entwicklung der Aziditätsmessung

In der Diagnostik wird die Salzsäure als Pars pro toto bestimmt, da sie leichter zu messen ist als die anderen Bestandteile des Magensaftes. Die Bestrebungen, die Sekretion der Salzsäure als diagnostisches Hilfsmittel für die Erkrankungen des Magens heranzuziehen, führten zunächst zur Entwicklung eines Ausheberungsverfahrens (Kusmaul 1862, 42). Ehrenreich führte 1912 die Verweilsonde mit fraktionierter Ausheberung ein (17). Die Standardisierung und Ausarbeitung dieses physikalisch-chemischen Untersuchungsverfahrens wurde in Deutschland von Katsch und Kalk 1924 (36) und in den

USA von Rehfuß 1918 (55) vorgenommen. Bei beiden Verfahren wurde jedoch nur submaximal stimuliert in Form der sogenannten Probemahlzeit (z.B. Tee-Semmel-Frühstück von Ewald und Boas) oder des Alkohol- bzw. Coffeintrunkes. Eine quantitative Analyse mit reproduzierbaren Ergebnissen setzt hingegen eine maximale Stimulation aller Belegzellen mit einer genügend hohen Dosis Histamin oder eines anderen adäquaten Stimulans voraus (37). Histamin wurde erstmals von Carnot u.a. 1922 (9) als optimales Stimulans für die Säurebildung und -sekretion genannt, heute verwendet man vorwiegend Gastrin bzw. das synthetische Pentagastrin.

Ein sondenloses Verfahren zur Untersuchung des Magensaftes beschrieb Sahli 1905 (56), das unter der Bezeichnung "Desmoidprobe" bekannt ist: Es handelt sich um ein mit Catgut verschlossenes Gummibeutchen, das einen Indikator, Methylenblau, umgibt. Ist Säure vorhanden, wird der Faden angedaut, der Indikator wird frei und erscheint im Harn. Ähnliche Prinzipien - Ausscheidung eines Farbindikators bei vorhandener Magensäure - liegen dem Gastro- bzw. Gastracidtest und dem Diagnex-Blue-Test zugrunde, wenngleich der Wirkungsmechanismus unterschiedlich ist. So beruht der Gastracidtest auf dem Freiwerden von proteingebundenem Farbstoff, der Diagnex-Blue-Test auf Ionenaustausch. Diese Methoden erlauben aber nur eine orientierende Aussage, ob Säure vorhanden ist oder nicht. Sie zählen zu den qualitativen Verfahren.

Zu diesen gehören auch die intragastralen pH-Meßmethoden. McClellendon (47) führte 1915 erstmals pH-Messungen mit einer Wasserstoffelektrode durch. Haggard und Greenberg (25) arbeiteten 1941 in den USA mit einer Antimonelektrode, ebenso Kreitner und Pantlitschko (38) in Österreich. Hofstetter benützte 1947 eine Glaselektrode (34). Ende der fünfziger Jahre trat neben die Glaselektrode eine andere Form der elektrometrischen intragastralen pH-Messung: die "Heidelberger Kapsel", auch "Intestinalsender", "Radiopille" oder nicht ganz zutreffend "Endoradiosonde" genannt, da es sich ja gerade um ein sondenloses Verfahren handelt (vgl. 30). Das grundlegende Prinzip des Senders wurde etwa gleichzeitig von M. v. Ardenne und Sprung 1958 in der DDR (1), Nöller 1959 (48) in der Bundesrepublik und in USA und Schweden von Jacobson und Mackay 1957 (35) beschrieben und entwickelt.

3. Säuresekretion bei verschiedenen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes - Indikationsbereiche verschiedener Meßmethoden - Problemstellung

Nur in bezug auf wenige Erkrankungen des Magens und oberen Dünndarms hat die Bestimmung der Säuresekretion pathognomonische Bedeutung. Hier ist in erster Linie das Zollinger-Ellison-Syndrom (68) zu nennen, dessen Vorkommen jedoch extrem selten ist. Bei anderen Erkrankungen vermag die Säuresekreptionsanalyse Hinweise zu geben. So ist vermehrte Säurebildung im Falle eines Ulcus duodeni bei entsprechenden Beschwerden und Beweis durch die typische "Nischenbildung" im Röntgenbild zwar als Bestätigung anzusehen, gegen die Diagnose allein auf Grund der Säuresekretion spricht aber, daß sich bei 50% der Ulcuspatienten normale Säureproduktion nach Stimulation findet, und umgekehrt, bei magengesunden Patienten in 50% Hypersekretion. Lediglich oberhalb einer bestimmten Grenze läßt sich die Diagnose eines Ulcus duodeni mit Sicherheit stellen. Ebenso existiert eine Grenzlinie, unterhalb deren ein Duodenalulcus ausgeschlossen ist (Abb.1).

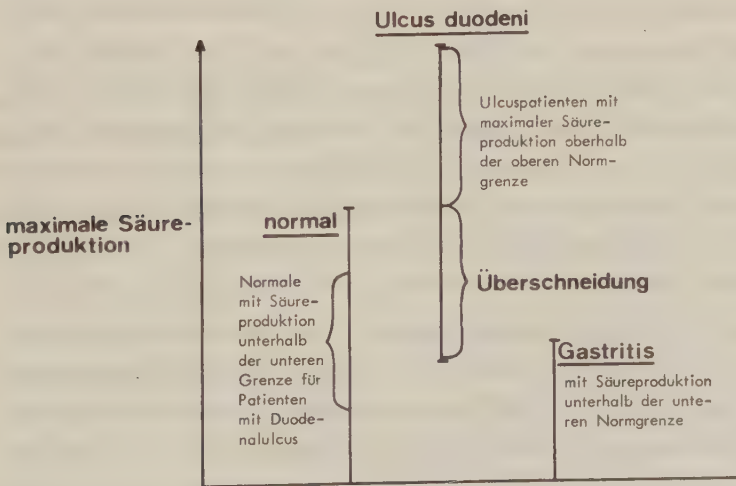


Abb.1
Säureverhalten bei Normalen und Patienten mit
Ulcus duodeni und Gastritis (nach Baron)

Andererseits vermag vermehrte Säurebildung bei ulcusähnlichen Beschwerden ohne röntgenologisch nachweisbares Ulcus einen Hinweis auf das Vorliegen eines "Reizmagens mit gesteigerter Aktivität" (24) zu geben. Die betreffenden Patienten sind "Kandidaten für ein Ulcus duodeni".

Die Diagnose des bei 5% der operierten Duodenalulcera vorkommenden Ulcus jejuni pepticum läßt sich nach maximaler Stimulation und anschließender Ausheberung des Magensaftes stellen, und zwar ist ein Wert von 15 mval/h verdächtig, 20 mval/h hinweisend, während 25 mval/h und mehr praktisch beweisend für das Bestehen eines Ulcus jejuni pepticum ist.

Bei Ulcus ventriculi ist zwar die Säurebildung manchmal vermindert, Subazidität ist jedoch nicht beweisend.

Entsprechendes gilt auch für das Magencarcinom: Anazidität ist nicht beweisend. Es kann ebenso mit normaler Säureproduktion einhergehen (4). Lediglich histaminrefraktäre Anazidität bei gleichzeitig bestehendem Ulcus weist auf ein Carcinom hin, da peptische Verdauung nicht für das Ulcus verantwortlich sein kann.

Anazidität ist diagnostisch typisch bei Perniziosa und atrophischer Gastritis.

Quantitative Säuresekreptionsanalysen bedeuten erheblichen Aufwand. So ist eine exakte röntgenologische Platzierung der Sonde erforderlich mit kontinuierlicher Absaugung des gebildeten Sekrets über mehrere Stunden. Die Belästigung des Patienten ist gleichfalls ein nicht zu vernachlässigender Faktor. Dazu steht der Aussagewert der Säureanalyse kaum in angemessener Relation, und so war man bemüht, einfachere, weniger belastende Methoden zu entwickeln. Die Heidelberger Kapsel ist für den Nachweis einer Anazidität geeignet. Inwieweit man noch einfachere qualitative Verfahren wie Desmoidprobe (oder entsprechend Gastracidtest) und "Farbfaden-Tests" einsetzen kann, wird in unserer Arbeit untersucht.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Zollinger-Ellison-Syndrom, Ulcus duodeni und jejuni pepticum erfordern quantitative Säurebestimmungen. Auch bei der Auswahl des operativen Vorgehens bei Magenoperationen - Vagotomie mit Drainageoperation oder Resektion - kann die quantitative Säureanalyse wesentliche Hinweise geben.

Hingegen sind für die Diagnose einer Anazidität semiquantitative bzw. qualitative Verfahren ausreichend. Ihnen kommt diagnostisch um so größere Bedeutung zu, als in Fällen von Anazidität klinische Beschwerden relativ selten sind. Einen wesentlichen Indikationsbereich stellt die Carcinomprophylaxe dar.

II. INTRAGASTRALE AZIDITÄTSMESSUNG

1. MATERIAL UND METHODE

1.1. Heidelberger Kapsel

1.1.1. Technische Daten

Der Sender ist in eine Kunststoffkapsel von 18 mm Länge und 8 mm Durchmesser eingepaßt. Als pH-Meßfühler dient eine Antimon-Ring-Elektrode und als Bezugsselektrode eine Silber-Chlorsilber-Elektrode. Die Batterie des Senders besteht aus einer Magnesiumelektrode und der Silber-Silberchlorid-Elektrode der Meßzelle. Der Batterieraum, in dem diese beiden Elektroden untergebracht sind, steht über eine semipermeable Membran mit der zu messenden Flüssigkeit in Verbindung. Zur Aktivierung der Batterie legt man die Kapsel in physiologische Kochsalzlösung, und der Batterieraum saugt sich voll über die semipermeable Membran (44). Die Registrierung der frequenzmodulierten Impulse geschieht über einen Kurzwellenempfänger. Die Meßgenauigkeit wird vom Hersteller (früher Telefunken, jetzt C.F.Müller) mit 0,5 pH angegeben.

1.1.2. Untersuchungsablauf

Die Kapsel wird an einem 50 cm langen Faden befestigt, aktiviert und in Pufferlösung von pH 1 und pH 7 geeicht, anschließend vom Patienten geschluckt. Die Registrierung beginnt mit der Aufzeichnung des Nüchtern-pH-Wertes. Ist Säure vorhanden, wird 5 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung appliziert und mit der gleichen Menge Wasser nachgespült; die sogenannte "Alkalitestzeit" (ATZ), die Zeit vom Anstieg der Kurve auf alkalische Werte bis zum Wiederabfall auf den sauren Ausgangsbereich, wird bestimmt. Eine ATZ von 13-35 Minuten wird als normal, eine unter 13 Minuten als beschleunigt im Sinne einer Hyperazidität und eine von 35 bis 60 Minuten als Sub-, eine von mehr als 60 Minuten als ausgeprägte Subazidität bezeichnet (20). Sinkt das pH nicht unter 4,5, wird die Kapsellage röntgenologisch kontrolliert. Bei richtiger Position im oberen Corpus wird dann eine "Anazidität" diagnostiziert. Kommt es nach subcutaner Injektion von 50 mg Betazol bzw. 0,25 mg Pentagastrin zu einem pH-Abfall auf 3,5 oder darunter, wird eine histaminreversible, bleibt der pH-Abfall aus, eine histaminrefraktäre Anazidität diagnostiziert (20).

1.1.3. Vergleich: maximaler Histamintest - Heidelberger Kapsel

Bei 32 Patienten im Alter von 24 bis 73 Jahren mit röntgenologisch nachgewiesenem Ulcus duodeni und bei einem mit ulcusähnlichen Beschwerden, die aber auf eine rein funktionelle Störung zurückzuführen waren (19), bei 10 Patienten mit Ulcus ventriculi und 9 Magengesunden wurden simultan maximaler Histamintest und pH-Messungen mit der Heidelberger Kapsel durchgeführt.

Nach röntgenologischer Plazierung der Sonde im tiefsten Magenabschnitt wird das gebildete Sekret in Linksseitenlage des Patienten aspiriert und die Basalsekretion über zweimal eine halbe Stunde lang gemessen. Nach vorangegangener Verabreichung eines Antihistaminikums (Symphen^R) zur Ausschaltung unerwünschter Nebenwirkungen erhält der Patient zur maximalen Stimulation 1,7 mg Betazol pro kg Körpergewicht (bzw. 6 µg Pentagastrin ohne Antihistaminikum). Über anderthalb Stunden wird in sechs 15-Minuten-Portionen der Magensaft abgesaugt und mit 0,1 n NaOH auf pH 7 titriert, das pH mit dem Beckmann-pH-Meter bestimmt und der maximale Auswurf in mval/30'H⁺ (PAO)¹⁾ bzw. mval/60 'H⁺ (MAO)²⁾ (3) angegeben.

Die Untersuchung mit der Heidelberger Kapsel wurde am nächsten Tag, ebenso im Nüchternzustand, in der oben angegebenen Weise durchgeführt.

In dieser Untersuchungsreihe verglichen wir:

1. das Verhältnis von PAO (Histamintest) zu ATZ (Heidelberger Kapsel),
2. die Nüchtern-pH-Werte.

Hierzu haben wir jeweils, wie allgemein üblich, das Nüchternsekret verworfen, das pH der nach einer halben Stunde ausgeheberten Basalsekretion mit der Glaselektrode gemessen und mit den Werten der Radiotelemetriekapsel (intra vitam) verglichen.

1.1.4. Vergleich: Glaselektrode - Heidelberger Kapsel

Bei dreizehn Histamintesten haben wir in vitro-Messungen mit Heidelberger Kapsel und Glaselektrode vorgenommen. Bei den jeweils acht Magensaftportionen, die beim maximalen Histamintest anfielen, und einer zusätzlichen Nüchternfraktion, die im allgemeinen verworfen wird, wurde, soweit die Substanz mengenmäßig ausreichte, das pH mit der Kapsel (hierzu Erwärmung der Meßflüssigkeit auf 37°C) und dem Beckmann-pH-Meter bestimmt.

- 1) = peak acid output
- 2) = maximal acid output

1.1.5. Vergleich: Histologie - Nüchtern-pH

Bei früheren Untersuchungen wurde die Histologie der Magenschleimhaut mit den Ergebnissen der Heidelberger Kapsel, speziell der Alkalitestzeit, verglichen und über die Korrelation des Biopsiebefundes mit den von der Kapsel gelieferten Werten berichtet (Ewe und Weis, 20). In Fortsetzung dieser Untersuchungsreihe wurden Histologie und Nüchtern-pH bei demselben Patientengut verglichen. Die Indikationen zur Untersuchung waren Oberbauchbeschwerden, Anämien und Hauterkrankungen.

1.2. Desmoidprobe

1.2.1. Wirkungsmechanismus

Die Desmoidpille¹⁾ besteht aus einem Gummibeutelchen, das einen Methylenblaukern umschließt und mit einem Catgutfaden verschlossen ist, der im Magen bei Anwesenheit von Säure angedaut wird. Nach Öffnung des Beutelchens wird der Farbstoff im Dünndarm resorbiert und über die Nieren ausgeschieden. Blaufärbung des Harns weist auf das Vorhandensein von Säure hin, im Falle von Anazidität tritt keine Verfärbung im Urin auf.

1.2.2. Untersuchungsablauf

Wir modifizierten die Desmoidprobe, indem wir den überstehenden Teil des Beutelchens mit Nadel und Faden durchstachen und den Faden verknoteten. Wir fixierten die Pille 50 cm von der Zahnreihe, so daß sie in der Regel im Corpushereich des Magens lag. Mit dieser Versuchsanordnung waren ein vorzeitiges Hindurchtreten der kleinen Pille durch den Pylorus und damit verbundene falsch negative Ergebnisse unmöglich.

Um einen Anhaltspunkt für die minimal nötige Zeit zum Freiwerden des Methylenblau zu gewinnen, hatten wir vorweg einige in vitro-Untersuchungen vorgenommen:

Dazu gaben wir die an einen Faden angeschlungenen Pillen in Magensaft (37°C) und schüttelten alle fünf Minuten, um den physiologischen Bedingungen näherzukommen, und zwar teilweise je eine Pille in je einen Magensaft, sowie mehrere Pillen in ein und demselben Magensaft. Die Zeit bis zur Öffnung variierte von 7 bis 37 Minuten. Um sicherzugehen, überschritten wir die durchschnittliche Öffnungszeit um mehr als 100% und wählten eine Verweildauer im Magen des Patienten von 60 Minuten.

1) Hersteller: Pohl u. Boskamp

1.2.3. Vergleich: Desmoidpille - pH (Heidelberger Kapsel)

Bei 16 Patienten mit durch Heidelberger Kapsel ermittelter Hyper- und Normazidität und weiteren drei Patienten mit einer Subazidität gaben wir die Pille direkt im Anschluß an die Routineuntersuchung mit dem Intestinalsender oder in Ausnahmefällen am nächsten Morgen.

In 37 Fällen, bei denen die Heidelberger Kapsel eine Anazidität anzeigte, gaben wir eine Desmoidpille, während die Kapsel weitersendete, und stimulierten die Säurebildung mit 50 mg Betazol bzw. 0,25 mg Pentagastrin. Nach weiteren 60 Minuten wurden Kapsel und Desmoidpille entfernt.

1.2.4. In vitro-Versuche im Duodenalsaft

In einem Fall von histaminreversibler Anazidität ergab sich eine neue Problemstellung. Die Desmoidpille war nach 60 Minuten offen und der Faden gelbgrün von Galle verfärbt. Es handelte sich in diesem Fall um einen resezierten Magen, und die Öffnung muß sich im Duodenum vollzogen haben.

Im folgenden wurde in den Duodenalsaft von insgesamt 42 Patienten eine Pille gegeben, und zwar bei 35 Patienten jeweils in die beim Sekretin-Pankreozymin-Test anfallende Nüchtern- und erste stimulierte Fraktion und bei 7 Patienten in das Nüchternsekret allein. Das pH wurde mit Indikatorpapier bestimmt.

1.3. Kongorot-Fadentest

Zum Nachweis von Säure entwickelten wir einen "Farbfadentest", der in 100 Fällen erprobt wurde. Wir zogen einen mit Kongorot imprägnierten Zwirnfaden durch einen PVC-Schlauch von 1 mm Durchmesser. Der Faden war 50 cm, die Sonde 40 cm lang, so daß der Faden an einem Ende 10 cm aus dem Schlauch heraushing. An diesem Ende befestigten wir ein mit Quecksilber gefülltes, gut verschlossenes Beutelchen, das zur Beschwerung diente und außerdem einen Röntgenschaten gab. Vor jeder Untersuchung mit der Heidelberger Kapsel schluckte der Patient Sonde mit Farbfaden und Quecksilberbeutelchen. Die Länge des Fadens war wieder so abgestimmt, daß in der Regel Beutelchen und Farbfaden sich im Magen befanden. Nach fünf Minuten Verweildauer im Magen wurde jeweils zunächst der Faden durch den Schlauch bis zum Anschlag (Quecksilberbeutelchen) gezogen;

hiermit sollte ein verfälschender Farbumschlag in Oesophagus und Pharynx verhindert werden. Erst dann wurde die Sonde in toto entfernt.

Unterhalb von pH 3 ist der Faden blau, oberhalb pH 4,6 rot gefärbt.

Wenn sich Diskrepanzen zwischen den Werten der Heidelberger Kapsel und den Ergebnissen des Farbfadentests ergaben, wurde ein weiterer Kongorotfaden verabreicht und die Lage röntgenologisch kontrolliert.

2. ERGEBNISSE

2.1. Vergleich: Maximaler Histamintest - Heidelberger Kapsel

Es wurden insgesamt 52 Fälle mit Hyperazidität, normaler und verminderter Säuresekretion im Histamintest mit den Ergebnissen der Heidelberger Kapsel verglichen.

2.1.1. PAO - ATZ

Gruppe I (Hyperazidität):

Bei 33 männlichen Patienten, von denen 31 Duodenal- und 2 Magenulcusträger waren, wurde mit der quantitativen Magensäureanalyse nach Stimulation mit Betazol eine Hyperchlorhydrie mit einer PAO von 17 mval/l und mehr festgestellt. Die mit der Heidelberger Kapsel ermittelte ATZ ergab 26mal eine Hyperazidität, 7mal lag sie im Normbereich, davon 5mal zwischen 14 und 16 Minuten (Tab.1).

Im Einzelfall war keine Korrelation zwischen beiden Größen festzustellen (vgl. Abb.2).

Gruppe II (Normazidität):

In 14 weiteren Fällen, die eine normale Säurebildung im Histamintest zeigten, waren die Ergebnisse mit der Heidelberger Kapsel weniger einheitlich:

3mal lag die ATZ im hyperaziden Bereich, 7mal im normaziden, 4mal im Bereich deutlicher Subazidität (Tab.2, Abb.2).

Gruppe III (Sub- und Anazidität):

Bei 4 Patienten mit stark verminderter Säuresekretion und einem mit histaminrefraktärer Anazidität im Histamintest registrierte der Intestinalsender in zwei Fällen von im Histamintest verminderter Säurebildung eine histaminreversible, einmal eine -refraktäre Anazidität und eine Normazidität. Im Falle von histaminrefraktärer Anazidität im Histamintest ergab die Kapsel eine histaminreversible Anazidität.

Tabelle 1. Säurebestimmung mit maximalem Histamintest und Heideberger Kapsel (HK)

Patient	Geburts- jahr	Sonde mval H ⁺ /max. 30 min	mval H ⁺ /max. 60 min	ATZ (min)	HK	pH	Diagnose
K.M. ♂	1913	17,0	33,0	8		0,9	Ulcus duodeni
W.S. ♂	1928	18,0	35,7	8		1	Ulcus duodeni
C.M. ♂	1906	18,3	25,8	9		2	Ulcus duodeni
D.v.B. ♂	1941	18,3	35,3	10		1	Ulcus duodeni
S.K. ♂	1932	19,8	38,0	12		1,2	Ulcus duodeni
C.B. ♂	1933	20,6	40,0	11		2	Ulcus duodeni
E.F. ♂	1930	20,7	38,5	10		0,7	Ulcus duodeni
J.A. ♂	1936	21,1	36,9	14		1	Ulcus duodeni
J.B. ♂	1914	21,3	50,0	14		0,9	perforiertes Ulcus duodeni
F.L. ♂	1928	21,3	-	13		1	Ulcus duodeni
H.B. ♂	1911	22,4	39,5	8		1	Ulcus duodeni
J.Sch. ♂	1900	22,9	39,0	10		1,8	Ulcus duodeni
M.G. ♀	1915	23,3	40,0	12		1	Ulcus duodeni
J.D. ♂	1937	23,4	43,4	12		0,8	rezidivierende Ulcera duodeni
H.S. ♂	1906	25,5	44,0	11		1,1	" "
A.S. ♂	1919	25,5	45,4	7		0,7	Ulcus duodeni
H.W. ♂	1942	25,6	46,4	9		1	Ulcus ventriculi
D.B. ♂	1935	25,9	50,1	12		1	Ulcus duodeni
J.B. ♂	1932	26,0	39,0	15		1,6	Zustand n. Ulcus duodeni

H.H.S. ♂	1945	26,1	48,0	13	0,8	Ulcus duodeni
A.W. ♂	1911	26,4	48,0	6	1	Ulcus duodeni
W.H. ♂	1929	27,1	46,6	14	1	Ulcus duodeni
T.W. ♂	1913	27,8	-	6	1,8	Ulcus duodeni
J.R. ♂	1907	28,0	54,0	9	0,8	Ulcus duodeni
H.H. ♂	1935	28,4	44,6	12	1	Ulcus duodeni
C.S. ♂	1917	29,0	50,6	8	2	Ulcus duodeni
J.S. ♂	1928	29,2	45,3	8	1,5	Ulcus duodeni
H.Z. ♂	1922	31,0	51,4	6	-	Ulcus duodeni
J.K. ♂	1906	31,0	57,0	13	1,2	Ulcus duodeni
H.H. ♂	1933	33,0	57,8	20	1	Ulcus duodeni
W.W. ♂	1932	34,3	61,8	16	1	Ulcus ventriculi
K.H. ♂	1912	41,8	71,4	7	1	Ulcus duodeni
Normalwerte		17,0	33,0	13		

32 Patienten mit Hyperchlorhydrie nach maximaler Stimulation (Histaminintest)

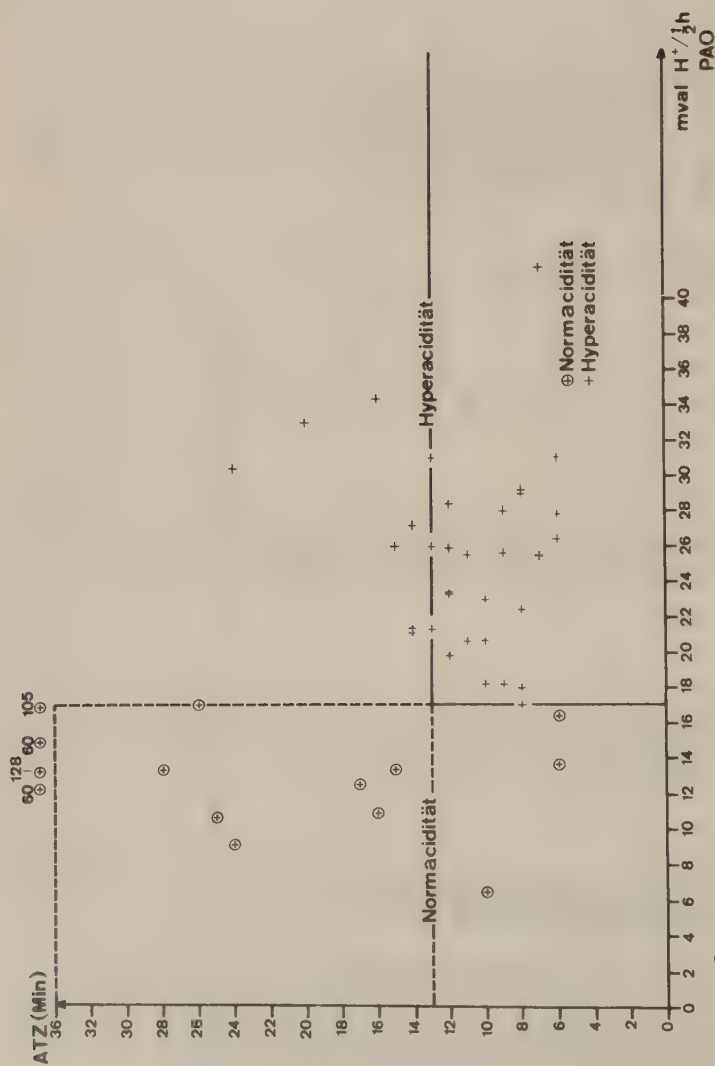


Abb.2
Alkalitestzeit (ATZ) und max. Säureproduktion/30'(PAO) für Norm- u. Hyperacidität

Tabelle 2. Säurebestimmung mit maximalem Histamintest und Heidelberger Kapsel (HK)

Patient	Geburts- jahr	Sonde		ATZ (min)	HK	pH	Diagnose
		mval H ⁺ /max. 30 min	mval H ⁺ /max 60 min				
L.P.	1911	6,5	12,5	10		1,3	Magen unauffällig
N.A.	1926	9,1	17,1	24		1	Ulcus ventriculi
J.M.	1910	10,6	19,2	25		0,9	subcardiales Ulcus
H.Sch.	1941	10,9	-	16		0,9	Cholelithiasis
N.G.	1929	12,1	20,8	60		1	Ulcus ventriculi
M.H.	1897	12,5	17,6	17		0,9	Ulcus ventriculi
G.G.	1906	13,3	22,1	28		1	Magen unauffällig
I.L.	1937	13,4	23,0	15		1,5	Intestinalblutung unklarer Genese
H.B.	1919	13,7	16,0	6		0,9	Ulcus duodeni mit Pylorusdeformierung
J.L.	1926	14,8	27,6	60		0,9	kein Magenleiden, Alkoholabusus, Subileus
H.W.	1941	16,4	26,1	6		1,5	Magen unauffällig
G.V.	1928	17,0	28,5	26		1	Reizmagen, Hiatushernie
A.K.	1914	17,0	29,3	105		2	Magen unauffällig
F.L.	1911	13,0	19,7	128		1	Ulcus ventriculi
Normalwerte		17,0	33,0	13			

13 Patienten mit Normazidität nach maximaler Stimulation (Histamintest)

2.1.2. Vergleich der Nüchtern-pH-Werte

Die mit der Heidelberger Kapsel ermittelten pH-Werte lagen immer niedriger als die mit der Glaselektrode gemessenen; für den Einzelfall konnte jedoch kein Zusammenhang gesichert werden (vgl. Tab.3).

Bei fünf Patienten haben wir das pH des Nüchternsekrets im Histamintest bestimmt und zu dem intra vitam mit der Heidelberger Kapsel gemessenen in Beziehung gesetzt. Hierbei ergab sich eine hohe Korrelation ($r = 0,99$), die aber bei der kleinen Fallzahl noch im Bereich einer Zufallsabweichung von 0 liegt.

2.2. Vergleich: Heidelberger Kapsel - Glaselektrode

Zur Prüfung der Meßgenauigkeit von Glaselektrode und Heidelberger Kapsel führten wir Messungen in vitro durch. Zur Auswertung kamen 108 Meßpaare. Bei allen Sekretproben bestimmten wir zusätzlich das pH mit Indikatorpapier und fanden hierbei eine gute Übereinstimmung mit den Werten der Glaselektrode. Da grundsätzlich die Heidelberger Kapsel niedrigere pH-Werte registrierte, haben wir in allen Fällen nachgeeicht und die pH-Werte sowohl nach der ursprünglichen Eichung wie auch der Nacheichung abgelesen und die Ergebnisse jeweils zu den mit der Glaselektrode ermittelten Werten in Beziehung gesetzt (Abb.3 und 4). Der Korrelationskoeffizient betrug in beiden Fällen 0,99. Da die pH-Differenzen weitgehend konstant blieben und da immer der mit Nacheichung abgelesene Wert den Ergebnissen der Glaselektrode näher kam, ist wohl der auf Grund der Nacheichung ermittelte Wert der zuverlässigere. Der nach Ersteichung abgelesene liegt im Mittel 0,66 pH-Einheiten niedriger als der mit Nacheichung abgelesene.

2.3. Vergleich: Histologie - Nüchtern pH

Bei einer Gruppe von 513 Patienten setzten wir die bioptischen Befunde ins Verhältnis zu den mit der Heidelberger Kapsel bei den Routineuntersuchungen ermittelten Nüchtern-pH-Werten. Wir bestimmten das pH bei:

340 Normalen
88 Oberflächengastritiden
67 chronisch atrophischen Gastritiden

Tabelle 3. Vergleich der Nüchtern-pH-Werte

pH-Messung in vivo (Heidelberger Kapsel) und in vitro (Glaselektrode)

	n	$\bar{x}$	$\bar{y}$	s_x	s_y	r	minEA	maxEA
Gruppe I (Hypersekretion)	31	1,1	1,6	0,4	0,6	0,31	0	2,1
Gruppe II (Normosekretion)	14	1,3	3,1	0,3	0,5	0,19	0,1	2,6

n Anzahl der Meßwerte
 $\bar{x}$ Mittelwert (Heidelberger Kapsel)
 $\bar{y}$ Mittelwert (Glaselektrode)
 s_x Standardabweichung (Heidelberger Kapsel)
 s_y Standardabweichung (Glaselektrode)
r Korrelationskoeffizient
minEA minimale Einzelabweichung
maxEA maximale Einzelabweichung

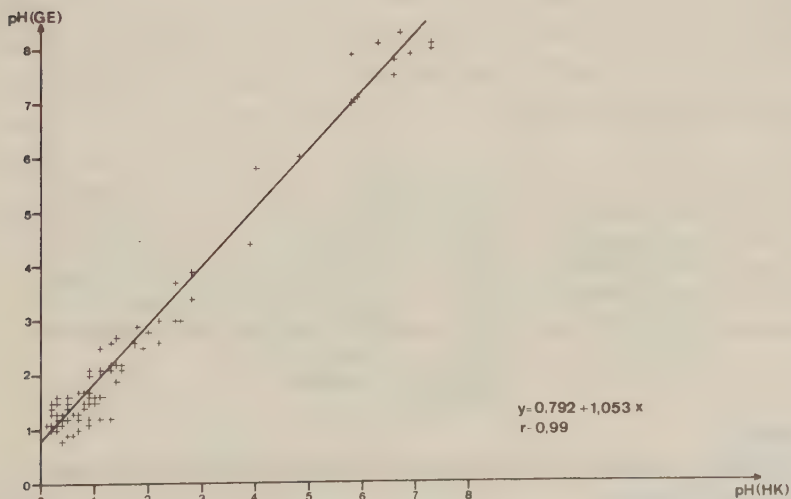
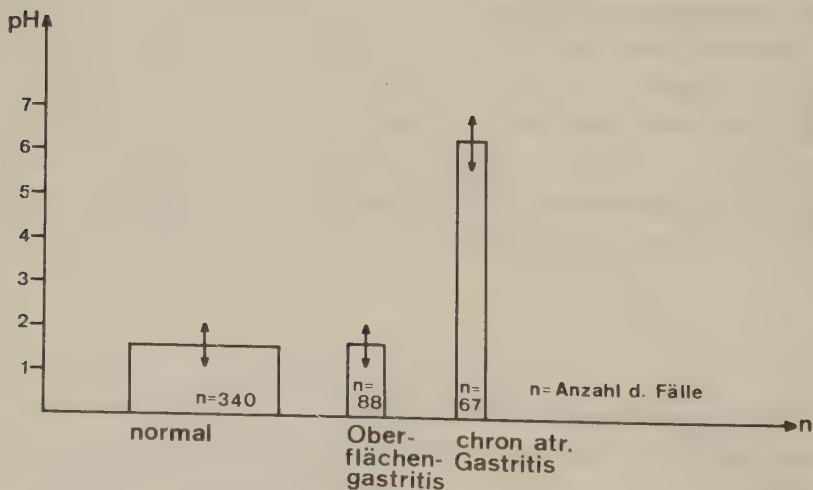
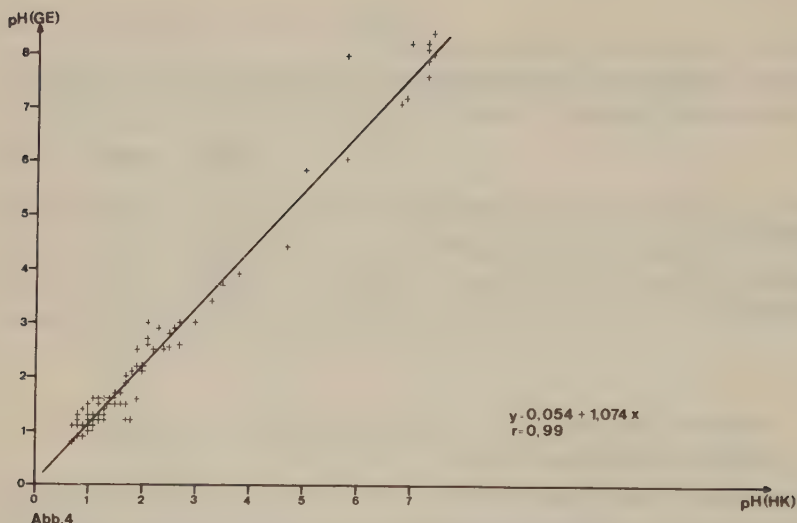


Abb.3

Vergleich der in vitro mit Heidelberger Kapsel (HK) und Glaselektrode (GE) gemessenen pH-Werte
(1.Eichung) Korrelationsdiagramm



Das mittlere pH in der Gruppe der biotisch Normalen lag bei $1,59 \pm 0,47$, das der Oberflächengastritiden bei $1,65 \pm 0,43$ und das der chronisch atrophischen Formen bei $6,3 \pm 0,57$ (vgl. Abb.5). Ein Unterschied zwischen Nüchtern-pH bei biotisch normaler Schleimhaut und Oberflächengastritis besteht demnach nicht.

Im Fall von chronischer Atrophie der Magenschleimhaut ist das pH dagegen in den Bereich des Neutralpunktes verschoben.

2.4. Desmoidprobe

2.4.1. In vivo-Untersuchungen

In 19 Fällen von Norm-, Hyper- und Subazidität blieb die Desmoidpille einmal geschlossen, die ATZ war bei dem betreffenden Patienten 10 Minuten. In den übrigen Fällen stimmten die Ergebnisse von Heidelberger Kapsel und Desmoidprobe überein (Tab.4).

Insgesamt wurden bei 37 Patienten mit einer nach Heidelberger Kapsel diagnostizierten Anazidität Desmoidpillen in der oben beschriebenen Form gegeben. Davon waren 13 histaminrefraktär. In diesen Fällen blieb die Desmoidpille 12mal auch nach Betazolgabe geschlossen, in einem Fall öffnete sie sich. Bei 24 Patienten registrierte die Heidelberger Kapsel eine histaminreversible Anazidität. Die Desmoidpille blieb 19mal nach Betazolinjektion zu, in zwei Fällen öffnete sie sich, blieb aber bei Kontrolle am nächsten Morgen unstimuliert zu. Einmal öffnete sich der Desmoidbeutel spontan und auch nach Stimulation. Das Ergebnis war also falsch positiv (Tab.4).

Zweimal lag eine besondere Konstellation vor, so daß eine isolierte Beschreibung notwendig ist.

Im einen Fall handelt es sich um den Patienten mit reseziertem Magen (s.o. S. 8). Dieser Fall wurde in Tab.4 nicht berücksichtigt. Bei einem anderen Patienten öffnete sich die Pille ohne und mit Betazol, obwohl die Heidelberger Kapsel eine histaminreversible Anazidität registrierte, allerdings bei sehr schwankendem Kurvenverlauf. Der maximale Histamintest ergab dann eine Normochlorhydrie, so daß wir hier eine Fehlanzeige der Kapsel vermuteten.

Heidelberger Kapsel	Desmoidpille		
	Säure	ja	nein
	ja	18	1
	nein	3	35
zusammen		21	36
			57

Tabelle 4. Vergleich: Heidelberger Kapsel - Desmoidpille (Symmetrietest)

Heidelberger Kapsel:

ja: ATZ 13-35'

nein: pH > 3,5

Desmoidpille:

ja: offen

nein: zu

Nach dem exakten Fischertest ist der Zusammenhang zwischen den beiden Verfahren signifikant ($p < 0,01$).

2.4.2. Desmoidpille im Duodenalsaft (in vitro)

In 23 von 42 unstimulierten und 30 von 38 stimulierten Duodenalsekreten öffnete sich die Pille. In der überwiegenden Zahl der Fälle war der unstimulierte Saft schwach sauer (pH > 3,5). Nur bei fünf Proben lag das pH des unstimulierten Sekrets unter 3,5. Es öffnete sich etwa die Hälfte der Desmoidpillen bei einem pH > 3,5. Bei sauren Säften war das Ergebnis viermal positiv und einmal negativ. Dieser Unterschied läßt sich aber wegen der geringen Zahl noch nicht statistisch sichern (Tab.5).

Heidelberger Kapsel	Desmoidpille		
	pH	offen	zu
	> 3,5	12	15
	< 3,5	4	1
zusammen		16	16
			32

Tabelle 5. Vergleich der pH-Werte (Heidelberger Kapsel) mit der Reaktion der Desmoidpille (Symmetrietest)

Ein statistischer Zusammenhang zwischen pH und Ergebnis der Desmoidpille ist somit nicht nachweisbar. Auch ein Vergleich der Ergebnisse im Nüchternsekret mit denen nach Stimulation (Sekretin und Pankreozymin) ergab keinerlei Zusammenhang (Tab.6).

DP nach Stimulation

		offen	zu	zusammen
DP nüchtern	offen	14	4	18
	zu	14	3	17
	zusammen	28	7	35

Tabelle 6. Reaktion der Desmoidpille (DP) im unstimulierten und stimulierten Duodenalsaft (Symmetrietest)

2.5. Farbfadentest

Bei 100 Patienten wurde ein Kongorotfaden gegeben. In 70 Fällen war nach den Ergebnissen der Heidelberger Kapsel Säure vorhanden. In allen 70 Fällen verfärbte sich der Farbfaden nach blau, violett, schwarz oder dunkelbraun.

In 25 Fällen von Sub- bzw. Anazidität blieb der Faden rot.

Bei fünf Patienten mit histamin- bzw. pentagastrinreversibler Anazidität wurde der Faden vor und nach Stimulation gegeben. In diesen Fällen verfärbte er sich nach Stimulation blau, blieb aber bei Kontrolle am nächsten Morgen ohne Stimulation rot.

Elfmal war eine Farbänderung bei vorhandener Säure erst nach röntgenologischer Kontrolle zu registrieren. Bei korrekter intragastraler Lage war das Ergebnis in allen Fällen zuverlässig.

3. DISKUSSION

3.1. Heidelberger Kapsel - maximaler Histamintest

3.1.1. ATZ - PAO

Die Heidelberger Kapsel erlaubt eine fortlaufende Registrierung der intragastralen pH-Verhältnisse und bezieht somit den zeitlichen Aspekt ein. Die Alkalitestzeit ist eine nicht nur von der Säurebildung abhängige Größe. Natriumbicarbonat bewirkt keine ausreichende Stimulation, die Säurebildung ist von Menge und Konzentration des Probestrunkes abhängig (22), die Reproduzierbarkeit der Alkalitestzeit gering (53), und als wesentliche Beeinflussung gilt die Magenentleerung (22, 23, 29). Auch die Schleimproduktion stellt wohl eine die ATZ beeinflussende Größe dar.

Nöllers Deutung der ATZ basierte auf der Annahme eines reflektorischen Pylorusschlusses nach Alkalisierung des Mageninhaltes (49, 50, 51). Diese Hypothese ist seit den Untersuchungen von Heinke und Gloor (22, 23) in ihrer Bedeutung relativiert. Nach Davenport (13) besteht eine funktionelle Einheit zwischen Antrum und Pylorus. Nervale Einflüsse richten sich in gleicher Weise auf beide. Der Pylorus ist lediglich als letzter Teil des Antrums anzusehen. Ein isolierter funktioneller Pylorusschluß ist damit abgelehnt.

Dennoch läßt die ATZ eine Orientierung über die Magenfunktion zu, da Motilität und Säuresekretion häufig parallel gehen: so ist ein Ulcus ventriculi gewöhnlich mit verzögerter Entleerung verbunden (6), entsprechend das Duodenalulcus mit rascher.

Bei unseren Untersuchungen nahmen wir stets die Sondenmethode als Bezugspunkt. Sie zeigen, daß die Heidelberger Kapsel bei Hyperazidität als Suchtest gelten kann. In 33 Fällen von Hyperazidität nach maximalem Histamintest war die ATZ 26mal 13', 5mal lag sie im unteren Normbereich und nur 2mal zwischen 20 und 26'. Wenn man berücksichtigt, daß die Grenzen für die ATZ empirisch festgelegt sind, besteht eine relativ gute Übereinstimmung der Ergebnisse von quantitativer Ausbeurteilung nach maximaler Stimulation und Heidelberger Kapsel. Eine Korrelation für den einzelnen Fall besteht jedoch nicht.

In der Gruppe mit Normosekretion zeigte der Intestinalsender sowohl Hyper-, Norm- als auch Subazidität an. In allen vier Fällen, in denen die Heidelberger Kapsel eine ATZ > 36' registrierte, lag ein Ulcus ventriculi vor. Da die Alkalitestzeit eine Größe darstellt, die u.a. die Magenmotilität berücksichtigt (vgl. oben), und diese bei Ulcus ventriculi

häufig verlangsamt ist, ist die verlängerte ATZ in diesen Fällen wohl mehr Ausdruck der verzögerten Magenentleerung und damit kein Maß für die Säurebildung, die erst mit dem Histamintest zu vergleichen wäre.

Ebenso sind möglicherweise die übrigen abweichenden Fälle von $ATZ < 13'$ mit, diesmal allerdings beschleunigter, Magenentleerung zu erklären.

Bei unseren fünf Patienten mit stark verminderter Säureproduktion bzw. histaminrefraktärer Anazidität stimmten die Ergebnisse insofern überein, als die Kapsel eine noch teilweise histaminreversible Anazidität anzeigte bei refraktärer Anazidität nach dem Sondenverfahren. Wir sahen hierin einen ähnlichen Fall, wie ihn Kristensen 1966 (41) beschrieben hat. Bei Messungen mit der Glaselektrode bestimmte sie das pH in situ wie auch das des aspirierten Magensaftes vom gleichen Patienten. Bei zwei von sieben Fällen mit histaminrefraktärer Anazidität nach dem Sondenverfahren zeigte die kontinuierliche pH-Messung eine histaminreversible an, es lieferte also die kontinuierliche pH-Messung das genauere Ergebnis. Kristensen führt die Diskrepanzen auf die Pufferkapazität des Schleimes zurück. Bei Aspiration kommt es zur Durchmischung und damit Abpufferung eventuell vorhandener geringer Säuremengen.

Daß die Kapsel bei verminderter Säuresekretion im Histamintest eine histaminrefraktäre Anazidität meldete, also umgekehrte Verhältnisse vorliegen wie oben, könnte darauf beruhen, daß die Kapsel sich bei standortabhängiger Registrierung an einer Stelle des Magens befand, an der die Säuresekretion erloschen war und so statt einer teilweise reversiblen eine histaminrefraktäre anzeigte.

Die Zuverlässigkeit der Heidelberger Kapsel bei Normazidität war geringer als bei Hyperazidität. Wahrscheinlich spielt hier die Abhängigkeit der ATZ von der Entleerungsgeschwindigkeit des Magens und anderen Faktoren (s.o.), die sich u.U. in unterschiedlicher Weise bei Hyper- und Normazidität auswirken könnten, eine Rolle.

Im Fall von Anazidität ist die Untersuchung mit der Heidelberger Kapsel zuverlässig und für den klinischen Gebrauch geeignet (20).

3.1.2. Vergleich der Nüchtern-pH-Werte

Die Radiotelemetrikapsel zeigte niedrigere Werte (in vivo) als die Glaselektrode (in vitro) an. Eine Korrelation zwischen beiden Größen war nicht nachweisbar. Zu berücksichtigen ist die Tatsache, daß die Untersuchungen an aufeinanderfolgenden Tagen durch-

geführt wurden. Die Versuchsbedingungen waren zudem unterschiedlich: verglichen wurden die pH-Werte von mit der Sonde ausgeheberter Basalsekretion (Glaselektrode, in vitro) mit denen des Nüchternsekrets (Heidelberger Kapsel, in vivo), wobei die Radiotelemetrikapsel partiell der Magenwand mit niedrigerem pH direkt anlag. Das Einführen des Schlauches bedingt eventuell Sekretionsänderungen, die das Ergebnis im Sinne einer Subazidität beeinflussen können (57).

Eine gute Korrelation ($r = 0,92$) zwischen dem niedrigsten mit der Heidelberger Kapsel gemessenen pH nach Gaben von 50 mg Betazol und dem bei maximalem Histamintest ermittelten fanden Williamson u.a. (65).

3.2. In vitro-Versuche: Heidelberger Kapsel - Glaselektrode

Die direkte Messung der Wasserstoffionen-Konzentration, die Erfassung der aktuellen Azidität, stellt eine wesentliche Vereinfachung der Methoden zur Bestimmung des Säuregehaltes im Magensaft dar. Sie enthält jedoch einige Fehlermöglichkeiten. Die logarithmische Abhängigkeit des pH-Wertes von der Wasserstoffionenkonzentration bedeutet eine ungenauere Anzeige im stärker sauren Bereich (s.a. Zörcher u. Heinkel, 67).

Vergleichsuntersuchungen zwischen den heute üblichen pH-Meßverfahren, Heidelberger Kapsel und Glaselektrode, wurden auf breiter Grundlage durchgeführt. Weimann und Schweckendiek (64) betonten, daß die Genauigkeit der Heidelberger Kapsel der der Glaselektrode entspreche. Ottenjann (52) stellte eine maximale Abweichung von 1,5 pH-Einheiten und eine durchschnittliche von 1 pH fest. Bei seinen in vivo-Untersuchungen lagen die Werte der Heidelberger Kapsel im allgemeinen höher als die mit der Glaselektrode gemessenen. Er führt die Differenzen auf "funktionelle und anatomische Besonderheiten des Magens" zurück.

Connell u. Waters (11) berichteten von maximalen Abweichungen um pH 0,5.

Hölzer u.a. (33) fanden bei in vivo-Versuchen maximale Fehler von 3 bis 4 pH-Einheiten, in der Regel betrugen die Abweichungen aber unter 1 pH-Einheit.

Aynacıyan u.a. (2) führten Parallelmessungen mit Heidelberger Kapsel und Glaselektrode im Duodenum durch und fanden hier niedrigere Werte bei pH-Messung mit der Heidelberger Kapsel.

Unsere Vergleichsmessungen von Heidelberger Kapsel und Glaselektrode in vitro ergaben eine eindeutige Korrelation ($r = 0,99$). Bei allen Messungen mit der Radiotelemetriekapsel kam es zu einer sofort nach Beginn der Messung auftretenden Verschiebung der Eichmarken für pH 1 und 7 zum Säuren. Wenn wir die Nacheichung der Ablesung zugrunde legten, waren die Differenzen mit im Mittel 0,21 gering. Die maximale Abweichung betrug 2,1, die minimale 0.

Heinkel u. Zörcher (67) fanden bei Vergleichsmessungen in vitro zwischen einer "Radiosonde" und Glaselektrode in Pufferlösungen von pH 1-8 durchschnittliche Abweichungen von 0,15 pH-Einheiten; die beträchtlicheren Differenzen bei Messung im Magensaft finden wohl ihre Erklärung in der von Hölzer u.a. (33) formulierten Abhängigkeit strombelasteter Elektroden (hier die Heidelberger Kapsel) von der elektrolytischen Struktur der Meßlösung (vgl. auch Heinkel u. Zörcher, 67): "polarisationsbedingte Frequenzänderungen sind in viskösen Lösungen größer").

Einigkeit besteht bei mehr oder weniger allen Autoren darüber, daß der größere Unsicherheitsfaktor von der Metall-Metalloxid-Elektrode der Heidelberger Kapsel herrührt, bei der Redoxphänomene auftreten, die für die Glaselektrode keine Rolle spielen (60). Auch hat die Antimonelektrode der Heidelberger Kapsel eine trägere Potentialeinstellung, die sich als charakteristische "exponentielle Drift" (33), wie sie auch in unseren Versuchen beobachtet werden konnte, darstellt.

Die bei Messungen mit dem Intestinalsender auftretenden Schwankungen und Undeutlichkeiten der Registrierkurve können Schwierigkeiten in der Auswertung bedeuten. Als ein meßtechnisches Problem, insbesondere für Langzeituntersuchungen, erwies sich die geringere und von Kapsel zu Kapsel schwankende Lebensdauer der Batterie. So mußten eigene Untersuchungen, die die pH-Verhältnisse im Darm zum Gegenstand hatten, aus diesem Grunde abgebrochen werden.

Grobe Ungenauigkeiten der Glaselektrode konnten nicht festgestellt werden. Die Abweichungen im sauren Bereich entsprachen denen im weniger sauren bei Parallelmessungen mit der Heidelberger Kapsel. Wahrscheinlich trifft die von Shaw (nach Lehmann, 45) für die Glaselektrode vermutete Abhängigkeit des Ergebnisses von der Eiweißstruktur der Meßlösung für die Heidelberger Kapsel in gleichem Maße zu.

Die Glaselektrode ist das genauere Instrument, hingegen ist die Heidelberger Kapsel kli-

nisch leichter anzuwenden und belastet den Patienten wenig. Ihre Genauigkeit ist für die orientierende Diagnostik der Magensäureverhältnisse durchaus genügend.

3.3. Nüchtern-pH bei verschiedenen Schleimhautbefunden

Bei morphologischen Veränderungen der Magenschleimhaut ist eine Auswirkung auf die Sekretionsfunktion zu erwarten. Bei Vergleich des Nüchtern-pH-Wertes mit dem histologischen Schleimhautbefund ergaben sich folgende Zusammenhänge: Die Nüchtern-pH-Werte bei Oberflächengastritis lagen in demselben Bereich wie bei normaler Schleimhaut. Auch eine Unterteilung in "normal" und "noch normal" erlaubte keine Differenzierung der pH-Werte, ebensowenig eine der Oberflächengastritis in "leicht" und "ausgeprägt".

Erst bei chronisch atrophischer Gastritis, und zwar sowohl bei fleckförmiger wie diffuser, lag das mittlere pH bei 6,3. Nach unseren Ergebnissen ist damit lediglich im Falle von Anazidität ($\text{pH} > 5$) ein sicherer Schluß vom Nüchtern-pH auf eine bestehende Atrophie der Magenschleimhaut möglich (vgl. auch Ewe u. Weis, 20).

Der entzündliche Prozeß bei der Oberflächengastritis ist im wesentlichen auf die Lamina propria beschränkt; der Drüsenkörper ist zunächst nicht betroffen. Nach dem histologischen Befund ist demnach bei der Oberflächengastritis keine Beeinträchtigung der Magensäuresekretion zu erwarten. Unsere Ergebnisse unterstreichen die Beobachtungen, daß die auf die Oberflächengastritis beschränkte Gastritis die Sekretion nicht einschränkt (7).

Lambling nimmt sogar für leichtere Gastritiden eine "Neigung zur Hypersekretion der Schleimhaut an: in 12% der Fälle wurde "eine Erhöhung der Gesamt-HCl-Ausscheidung" gefunden (43).

Krentz hingegen ermittelte einen "Abfall der freien HCl" in der Basalsekretion "von 41% und von 68% nach Histaminreiz" (40). Ebenso fand Heinke l "in etwa der Hälfte der Fälle ... die Säureproduktion normal oder gesteigert" (26, vgl. auch 28).

3.4. Desmoidprobe

Es ist insbesondere notwendig, Fälle von Anazidität zu erfassen auf Grund der dreimal höheren Carcinomgefährdung in dieser Gruppe von Patienten (14). "Hitchcock, MacLean und Sullivan haben bei Personen mit chronisch atrophischer Gastritis im Alter von über

50 Jahren im Vergleich mit einer gleichaltrigen Parallelgruppe eine viereinhalbmal so große Häufigkeit des Magencarcinoms angetroffen." (nach Krentz, 39).

Die Heidelberger Kapsel ist zwar ein zuverlässiges Hilfsmittel in der Diagnostik der Anazidität, sie erfordert aber doch einen gewissen apparativen Aufwand und ist relativ teuer.

In der ärztlichen Praxis werden dagegen andere sondenlose Verfahren, unter anderen die Desmoidprobe, angewandt. Die Sicherheit dieses Verfahrens wird mit 60 bis 98% angegeben (nach Eickenbusch u.a., 18).

Wir versuchten, einen Teil der Unsicherheitsfaktoren auszuschalten, so zum Beispiel eine zu rasche Magenpassage, indem wir die Pille im Magen fixierten. Für unsere Untersuchungen mit der Desmoidpille war von Bedeutung, daß eine Öffnung auch im Duodenum möglich ist (s.a. Diller, 16 u. 15). Zwar ist die Verweildauer wahrscheinlich zu kurz, als daß die Desmoidpille sich öffnet, aber die Lösung des Catgutfadens ist durchaus möglich und als ein Unsicherheitsfaktor zu berücksichtigen.

Allem Anschein nach ist die Öffnung nicht allein von der Säurekonzentration abhängig, wie ursprünglich angenommen, sondern es spielen die Fermente eine entscheidende Rolle (s.a. 15, 16, 31, 63).

Die Öffnungszeit variiert von Pille zu Pille unter gleichen Bedingungen, wie eigene Untersuchungen *in vitro* zeigten (vgl. 15, 27).

Unsere falsch positive Reaktion in einem Fall von pentagastrinrefraktärer Anazidität könnte durch Reflux fermentaktiven Duodenalsaftes zustande gekommen sein, wenn "Pillenfehler" ausgeschlossen sind.

Nach Bockus (6) verschwindet die Pepsinaktivität jenseits pH 0,7 und oberhalb pH 4,5 ("proteolytic neutralisation point of Hollander"). In unserem falsch positiven Fall mit histamin- bzw. pentagastrinreversibler Anazidität ist eventuell eine noch erhaltene Fermentaktivität zu diskutieren, die zur Öffnung der Pille führen kann (vgl. auch Eickenbusch, 18, u. bei Krentz, 39).

Eine Unterteilung in histaminreversible und -refraktäre Anazidität ist bei der Desmoidprobe nicht möglich, zumal ein Säureprovokationsversuch mit 50 mg Betazol bzw. 0,25 mg Pentagastrin selbst bei pH-Abfall zum Säuren meistens nicht für eine Öffnung der Pille ausreicht. Es dürfte sich aber die Quote der Falsch-Positiven verringern, wenn man zusätzlich die Desmoidpille im Magen fixiert.

So fanden wir auch nur bei einem von 18 Patienten, dazu bei einem mit hochnormaler oder vermehrter Säuresekretion ($\text{ATZ} = 10'$), ein falsch negatives Ergebnis. Eventuell hat hier die Pille gar nicht im Magen gelegen, ein Faktor, der mit unserem Verfahren auch nicht ganz auszuschließen war.

Nach unseren Ergebnissen kann die Desmoidprobe als Suchtest für eine Anazidität gelten. Es ist günstiger, die Pille im Magen zu fixieren. Nach ausbleibender Öffnung sollte mit genaueren Verfahren, zum Beispiel Heidelberger Kapsel oder maximalem Histamintest, das Ergebnis überprüft werden.

3.5. Kongorot-Fadentest

Der im Prinzip bereits 1910 von Friedrich (21) und 1968 von Beal u.a. (5) beschriebene Farbfadentest stellt nach unseren Erfahrungen ein nahezu optimales Verfahren zum Nachweis von Anazidität dar (Ca-Propylaxe).

Zeitaufwand, Kosten und Belästigung für den Patienten sind gering. Für den geschulten Beobachter könnte dieses Verfahren, auf breiter Basis angewandt, eventuell sogar speziellere quantitative Hinweise geben. Eine gewisse Schwierigkeit besteht noch darin, daß die Lage des Fadens im Magen ohne Röntgenkontrolle nicht immer gesichert ist. Selbst eine pentagastrinreversible Anazidität läßt sich mit diesem Verfahren mit großer Wahrscheinlichkeit - unser Material umfaßt nur fünf Patienten - diagnostizieren.

III. ZUSAMMENFASSUNG

PRINZIPIEN UND ANWENDUNGSBEREICHE INTRAGASTRALER AZIDITÄTSBESTIMMUNGEN

Es wurden insgesamt 745 Patienten in die Untersuchungen einbezogen und mit verschiedenen Säuremeßmethoden untersucht:

1. der Radiotelemetrikapsel (sog. Heidelberger Kapsel),
2. einer modifizierten Desmoidpillenmethode (Lagefixierung im Magen durch einen Faden),
3. einem neu entwickelten Kongorot-Fadentest (Kongorot-imprägnierter Faden, der nach Säureexposition im Magen in eine Plastiksonde zurückgezogen wird).

Zur Erfassung der Meßgenauigkeit der einzelnen Methoden wurden *in vitro*-Messungen mit Magen- und Dünndarmsekret durchgeführt.

Als Bezugsgrößen dienten die quantitative Magensäurebestimmung mit der Magensonde nach maximaler Stimulation und der histologische Magenschleimhautbefund. Außerdem wurden die Ergebnisse der verschiedenen intragastralen Säuremessungen miteinander verglichen.

Die qualitative Säuremessung, das heißt die Aussage, ob Säure im Magen vorhanden ist oder nicht, ist mit allen drei Methoden möglich, mit der Heidelberger Kapsel am differenziertesten, mit dem Fadentest am einfachsten. Alle genannten Verfahren eignen sich demnach für den Nachweis einer Anazidität.

Die Diagnose einer Hypersekretion und Hyperchlorhydrie setzt eine quantitative Aussage voraus, die exakt nur mit dem Sondenverfahren nach maximaler Stimulation gemacht werden kann. Von den qualitativen Meßmethoden ist nur die Heidelberger Kapsel als Suchtest für Hyperazidität zu verwenden.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Ardenne, M.v., H.B.Sprung:
Über einen verschluckbaren Intestinalsender.
Zschr.inn.Med. 13, 269-274 (1958)
- (2) Aynaciyan, A.V., J.R.Bingham:
pH of the duodenum of patients with and without duodenal ulcers measured with a radiotelemetering capsule.
Gastroenterology 56, 476-482 (1969)
- (3) Baron, J.H.:
Studies of basal and peak acid outout with an augmented histamine test.
Gut 4, 136-144 (1963)
- (4) Baron, J.H.:
An assessment of the augmented histamine test in the diagnosis of peptic ulcer.
Gut 4, 243-253 (1963)
- (5) Beal, C.B., J.E.Brown:
A rapid screening test for gastric achlorhydria.
Amer.J.Digest.Dis. 13, 113-122 (1968)
- (6) Bockus, H.L.:
Gastroenterology. 1.Bd., 2.Aufl., Philadelphia/London 1963
- (7) Burhol, P.G., J.Myren, S.Reichborn-Kjennerud:
Mucosal measurements and gastric secretion in gastritis.
Scand.J.Gastroenterol. 3, 339-345 (1968)
- (8) Card, W.I., I.N.Marks:
The relationship between the acid outout of the stomach following "maximal" histamine stimulation and the parietal cell mass.
Clin.Sci. 19, 147-163 (1960)
- (9) Carnot, R., W.Koskowski, E.Libert:
Action de l'histamine sur la sécrétion des sucs digestifs chez l'homme.
Comt.rend.Soc.biol. (Paris) 86, 670 (1922)

- (10) Castle, W.B., W.C.Townsend, C.W.Heath:
Observation on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia.
III. The nature of the reaction between normal human gastric juice and beef muscle
leading to clinical improvement and increases blood formation similar to the effect
of liver feeding.
Amer.J.Med.Sci. 180, 305-355 (1930)
- (11) Connell, A.M., T.E.Waters:
Assessment of gastric function by pH telemetering capsule.
Lancet 1964, S.227-230
- (12) Cox, A.J.:
Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer.
Arch.Path. 54, 407-422 (1952)
- (13) Davenport, H.W.:
Physiology of digestive tract. 2.Aufl., Chicago 1966
- (14) Demling, L.:
Bestimmung der Magensäure.
Dtsch.med.Wschr. 90, 1682-1687 (1965)
- (15) Diller, W.:
Die physiologisch-chemischen Grundlagen der schlauchlosen "Desmoid"-Magen-
funktionsprobe.
Ärztl.Lab. 4, 339-344 (1958)
- (16) Diller, W.:
Die schlauchlose Desmoid-Magenfunktionsprobe. Röntgenuntersuchungen über den
Mechanismus der Probe und ihre Konsequenzen.
Dtsch.med.Wschr. 85, 935-937 (1960)
- (17) Ehrenreich, M.:
Über die kontinuierliche Untersuchung des Verdauungsablaufs mittels der Magen-
verweilsonde.
Zschr.klin.Med. 75, 231-252 (1912)

- (18) Eickenbusch, W., E. Grabener:
Zur Magenfunktionsdiagnostik mit der Desmoidpille. Simultane Untersuchungen mit der Endoradiosonde.
Med. Klin. 60, 460-463 (1965)
- (19) Ewe, K.:
Gastritis oder Reizmagen?
Ärztl. Praxis 19, 1719-1721 (1967)
- (20) Ewe, K., H. Weis:
Magensäurebestimmung mit der Endoradiosonde (Heidelberger Kapsel) im Vergleich mit histologischem Schleimhautbefund und maximalem Histamintest.
Dtsch. med. Wschr. 93, 1389-1393 (1968)
- (21) Friedrich:
Eine einfache Methode zum Nachweis der freien Salzsäure im Magensaft ohne die Sonde.
Berliner klin. Wschr. 32, 1514 (1912)
- (22) Gloor, M., K. Heinkel:
Die Beeinflussung der Magensekretion durch kleine Mengen Natriumbicarbonat.
Zschr. Gastroenterol. 7, 21-27 (1969)
- (23) Gloor, M., K. Heinkel:
Die Wirkung von Metoclopramid auf die Motilität des Magen-Darm-Traktes. Beeinflussung des Alkalitestes nach Nöller durch Metoclopramid.
Zschr. Gastroenterol. 7, 367-372 (1969)
- (24) Hafter, E.:
Praktische Gastroenterologie. 4. Aufl., Stuttgart 1970
- (25) Haggard, H. W., L. A. Greenberg:
Antimony electrode for continuous recording of acidity of human gastric contents.
Science 93, 479-480 (1941)
- (26) Heinkel, K., K. Elster, N. Henning:
Die Diagnose der Oberflächengastritis kontrolliert durch biopsische Untersuchungen.
Dtsch. med. Wschr. 80, 868 (1955). - Kurze Mitteilungen -

- (27) Heinkel, K., A. Baumer:
Kritische Bemerkungen zur sondenlosen Magenfunktionsprüfung mit "Desmoidpillen".
Ärztl. Lab. 2, 386-389 (1956)
- (28) Heinkel, K.:
Gastritis im Lichte moderner Untersuchungsmethoden. Bibl. Gastroenterol. Bd. 5,
Basel/New York 1961
- (29) Heinkel, K., Gloor, M.:
Untersuchungen zum Alkalitest nach Nöller. Intragastrale pH-Messung mit der "Hei-
delberger Kapsel".
Zschr. Gastroenterol. 4, 140-144 (1965)
- (30) Hemmati, A.:
Über die Endoradiosonde und ihren praktischen Wert im Vergleich zur fraktionierten
Magensaftausheberung.
Dtsch. Arch. klin. Med. 211, 1-13 (1965)
- (31) Henning, N.:
Beurteilung von Methoden zur Bestimmung der Magenazidität.
Med. Klin. 61, 322 (1966). - Abt.: Fragen und Zuschriften -
- (32) Hochberg, K., H. G. Nöller, Th. Kelly:
Magenuntersuchungen mit der "Heidelberger Kapsel".
Münch. med. Wschr. 106, 789-798 (1964)
- (33) Hölzer, K. H., G. Binzus, U. Ritter:
Fehlerquellen bei der intragastralen pH-Metrie mit Radiosonden.
Zschr. exper. Med. 139, 589-603 (1965)
- (34) Hofstetter, F.:
pH-Messungen mit der Glaselektrode im Magensaft.
Gastroenterologia 72, 201-215 (1947)
- (35) Jacobson, B.: R. S. Mackay:
A pH-endoradiosonde.
Lancet 1957, S. 1224-1225

- (36) Katsch, G., H. Kalk:
Statik und Kinetik des Magenchemismus. Methodisches.
Arch. Verdauungs-Krkh. 201, 201-218 (1924)
- (37) Kay, A.W.:
Effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl. An augmented histamine test.
Brit. Med. J. 2, 77-80 (1953)
- (38) Kreitner, H., M. Pantlitschko:
Studien über die pH-Sekretion des Magens mit der pH-Sonde.
Wien. Zschr. inn. Med. 30, 160 (1949)
- (39) Krentz, K.:
Untersuchungen über das Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut bei atrophischer Gastritis.
Arch. klin. Med. 209, 629-650 (1964)
- (40) Krentz, K.:
Untersuchungen über das Sekretionsverhalten der Magenschleimhaut bei chronischer Oberflächengastritis.
Arch. klin. Med. 209, 6161-628 (1964)
- (41) Kristensen, M.:
Continuous intragastric pH determination. I. pH of the gastric juice determined in situ and following aspiration.
Acta med. Scand. 177, 415-425 (1965)
- (42) Kussmaul, A.:
Über die Behandlung der Magenerweiterung durch eine neue Methode (mittels der Magenpumpe).
Freiburg 1869
- (43) Lambling, A., J. J. Bernier:
Das Verhalten der Magensaftresektion im Verlauf von Gastritiden. Über die Bedeutung der Veränderungen von saurer und alkalischer Primärsekretion.
Internist 4, 223-227 (1963)

- (44) Lange, H., H.G. Nöller:
Telefunken-Zeitung 36, 265-271 (1963)
- (45) Lehmann, G.:
Die Wasserstoffionenmessung, 5. Aufl., Leipzig 1957
- (46) Levin, E., J.B. Kirsner, W.L. Palmer:
Simple measure of gastric secretion in man, comparison of one hour basal secretion, histamine secretion and twelve hour nocturnal gastric secretion.
Gastroenterology 19, 88-98 (1951)
- (47) McClendon, J.F.:
New hydrogen electrodes and rapid methods of determining hydrogen ion concentration.
Amer. J. Physiol. 35, 180-185 (1915)
- (48) Nöller, H.G.:
Die Endoradiosondentechnik und ihre Bedeutung für die innere Medizin.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 65, 727-730 (1959)
- (49) Nöller, H.G.:
Ergebnisse der Magenfunktionsermittlung mit der Endoradiokapsel, einem neuen Hilfsmittel der Magendiagnostik.
Fortschr. Med. 80, 351-355 (1962)
- (50) Nöller, H.G.:
Die Endoradiosonde, ein Mittel zur routinemäßigen, fortlaufenden, schlauchlosen Ermittlung der Säurewerte und der Pufferaktivität im Magen.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66, 496-499 (1960)
- (51) Nöller, H.G., G. Khodabakhsh:
Die Säurebildungsleistung des Magens und ihre Individualstreuung.
Fortschr. Med. 82, 264-268 (1964)
- (52) Ottenjann, R.:
Gleichzeitige endogastrale Aziditätsmessung mittels Glaselektrode und Endoradiosonde.
Med. Klin. 49, 1999-2002 (1963)
- (53) Paul, U.:
Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Endoradiosonde zur klinischen Funktionsdiagnostik. Med. Diss. Erlangen 1965

- (54) Prout, W.:
Sur la nature de l'acide et des bases salifiables qui existent ordinairement dans l'estomac des animaux.
J.physiol.expér. 10, 294-299 (1824)
- (55) Rehfuess, M.E.:
Fractional gastric tube, the technic used in various gastric procedures.
Internat.Clin. 28, 40-54 (1918)
- (56) Sahli, H.:
Über die Prüfung des Magenchemismus unter natürlichen Verhältnissen und ohne Anwendung der Schlundsonde. Die Desmoidreaktion, eine neue Untersuchungsmethode.
Korresp.bl.Schweiz.Ärzte 35, 241 (1905)
- (57) Schlotthauer, B., H.G.Nöller:
Ergebnisverfälschungen bei der Magenuntersuchung, bedingt durch die Schlauch-technik.
Münch.med.Wschr. 106, 785-789 (1964)
- (58) Schmidt-Kessen, W.:
"Der Magentag" im Spiegel der Säuresekretion.
Gastroenterologia 83, 177-186 (1955)
- (59) Schunk, J., G.Schmitt:
Tagesschwankungen der Magenazidität.
Dtsch.med.Wschr. 80, 347-349 (1955)
- (60) Schwabe, K.:
Fortschritte der pH-Meßtechnik. Berlin 1958
- (61) Schwann, Th.:
zitiert bei Bockus (6)
- (62) Sun, D.C., H.Shay, J.L.Ciminera: Relative effectiveness of anticholinergic drugs on basal gastric secretion.
Amer.Med.Ass. 158, 713-718 (1955)
- (63) Varro, V.:
Die praktische Bedeutung von Veränderungen der Magensekretion.
Münch.med.Wschr. 31, 1342-1349 (1964)

- (64) Weinmann, G., R. Schweckendiek:
Was leistet die "Heidelberger Kapsel"? (Vergleichende Untersuchungen mit der Schlauchsonde).
Med. Welt 13, 628-643 (1965)
- (65) Williamson, J. M., R. I. Russel, A. Goldberg:
A screening technique for detection of achlorhydria using the Heidelberg Capsule.
Scand. J. Gastroenterol. 4, 369-375 (1969)
- (66) Wolf, S., H. G. Wolff:
Human gastric function: an experimental study of a man and his stomach.
2. Aufl., New York 1944
- (67) Zörcher, G., K. Heinkel:
Fernmessung der Wasserstoffionenkonzentration. Untersuchungen zur Technik und klinischen Anwendung der Endoradiosonde ("Heidelberger Kapsel").
Zschr. Gastroenterol. 4, 130-139 (1966)
- (68) Zollinger, R. M., E. H. Ellison:
Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas.
Ann. Surg. 142, 709-728 (1955)

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle
Herrn Professor Dr. K. Ewe für die freundliche
Überlassung des Themas und die verständnisvolle
Anleitung und Förderung, die ich durch ihn
erfahren habe.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. Michaelis
für seine Beratung in statistischen Fragen.

LEBENS LAUF

Am 14.7.1946 wurde ich, Delia Brune, als Tochter des Facharztes für innere Medizin, Dr. Erich Brune, und seiner Ehefrau Gisela, geb. Deubert, in Essen geboren.

Ab 1953 besuchte ich die Grundschule und von 1957 an das Gymnasium in Essen.

1954 starb mein Vater nach langer Krankheit. 1958 heiratete meine Mutter inn zweiter Ehe den Rechtsanwalt Dr. Alfred Einnatz.

Im Jahre 1966 bestand ich das Abitur und nahm zum Wintersemester 1966/67 das Medizinstudium in Erlangen auf. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung wechselte ich nach Mainz; am 1.7.1972 legte ich hier die ärztliche Prüfung ab.

Am 6.7.1972 heiratete ich den Oberstudiendirektor Dr. Ludwig Hardörfer. Seitdem führe ich den Namen Delia Hardörfer-Brune.

Am 1.10.1972 begann ich meine Tätigkeit als Medizinalassistentin in der Medizinischen Klinik des Elisabeth-Krankenhauses Rheydt.

